

Süssungsmittel als Zuckerersatz

PD Dr. phil. II Dr. habil. **Anne Christin Meyer-Gerspach, Basel**^{1 2}

Die folgenden Ausführungen beschreiben ausführlich aktuelle, evidente Forschungsergebnisse zu Zuckeralternativen und deren Auswirkung auf die Gesundheit. Die Arbeiten sind Ergebnis einer zielgerichteten Literaturrecherche und geben einen kritischen Überblick über das derzeit vorhandene Wissen.

Der Ersatz von Zucker durch andere süss schmeckende Substanzen, die weniger schädlich sind, ist eine Möglichkeit, dem Ziel Zuckerreduktion näherzukommen. Die Eigenschaft, die Süssrezeptoren zu stimulieren, ist einer Vielzahl von Substanzen gegeben. Diese Substanzen unterscheiden sich aber erheblich bezüglich Struktur, Kaloriengehalt und möglicher gesundheitlicher sowie metaboler Effekte. Neben den künstlichen, kalorienfreien Süsstoffen (Bsp. Aspartam, Cyclamat, Sucralose) bieten sich auch die aus der Steviapflanze extrahierten Steviolglycoside und die kalorienarmen bis kalorienfreien Zuckeraustauschstoffe (Bsp. Xylitol, Erythritol, Isomalt) an. Seltene, ebenfalls kalorienarme «seltene Zuckerarten» (Bsp. Allulose [= D-Psicose], D-Tagatose) sind noch wenig erforscht und zum Teil in der Schweiz und in Europa noch nicht zugelassen.

Süsstoffe

Die meisten Süsstoffe werden künstlich hergestellt, inklusive der Steviolglycoside, welche ursprünglich aus den Blättern der Steviapflanze isoliert wurden. Süsstoffe werden als Zuckerersatz eingesetzt, liefern keine oder nur wenig Energie und haben eine vielfach höhere Süsskraft im Vergleich zu Haushaltszucker. Typische Vertreter sind u.a.: Sucralose, Saccharin, Acesulfam-K, Aspartam, Cyclamate, Steviolglycoside. Für Süsstoffe wurden bei der gesundheitlichen Bewertung jeweils akzeptable tägliche Aufnahmemengen (Acceptable Daily Intake, ADI) abgeleitet. Ein grosser Vorteil gegenüber dem Zucker ist, dass Süsstoffe zahnschonend sind: Mundbakterien können die Süsstoffe nicht zu Säuren verstoffwechseln, welche die Zähne angreifen und Karies verursachen. Obwohl die Süsstoffe einzeln auf ihre Sicherheit getestet wurden, sind die physiologischen Wirkungen einer regelmässigen Einnahme von einzelnen Süsstoffen noch unzureichend erforscht. Derzeit wird der Einfluss auf den Stoffwechsel und die damit möglichen gesundheitlichen Folgen kontrovers diskutiert. Es wird allgemein angenommen, dass alle Süsstoffe in ihren physiologischen Wirkungen ähnlich sind, allerdings hat jede Substanz eine eigene chemische Struktur, die den

¹ Co-Leiterin Metabole Forschung, [St. Clara Forschung AG](#), St. Claraspital, Kleinriehenstrasse 30, 4058 Basel

² Dieses Dokument wird unterstützt durch die AG Zucker der Allianz Ernährung und Gesundheit, der folgende Personen angehören: Marianne Honegger, Josef Laimbacher, Anette Matzke, Anne Christin Meyer-Gerspach, Barbara Pfenninger, Christof Senn, Bettina Wölnerhanssen

Stoffwechsel individuell beeinflussen kann. Neben Effekten auf die Glukosehomöostase sind dies u.a. mögliche Effekte auf das Darmmikrobiom, das Belohnungssystem, die Appetitregulation oder das Körpergewicht.

Immer wieder wird die Frage aufgeworfen, ob der süsse Geschmack gepaart mit fehlenden Kalorien nicht erst recht den **Appetit** anregt und zum Essen motiviert. Begründet wird dies meistens mit dem sogenannten cephalischen Insulinreflex, d.h., dass durch Aktivierung des Süssrezeptors im Mund der Körper auf Kalorieneinnahme eingestellt wird, es folgt die Ausschüttung von Insulin in der Peripherie, und der Blutzuckerspiegel sinkt. Dieses Absinken des Blutzuckerspiegels führt zu einem Heisshungergefühl. In Humanstudien konnte diese Theorie aber nie abschliessend belegt werden. Saccharin und Sucralose bewirken eine geringe Freisetzung von Insulin bei gewissen Teilnehmenden, für Aspartame, Steviolglycoside und Cyclamate konnte dies jedoch nicht gezeigt werden, und andere Süssstoffe wurden bis jetzt nicht getestet.¹ Was hingegen in verschiedensten Humanstudien gezeigt werden konnte, ist, dass Süssstoffe nicht in der Lage sind, die Freisetzung von Sättigungshormonen auszulösen oder die Ausschüttung von hungerauslösenden Hormonen zu reduzieren.²⁻⁴ Nebst der Eigenschaft, dass das Sättigungssystem nicht angeregt wird, zeigen erste Studien, dass einzelne Süssstoffe im Vergleich zu kalorischem Zucker nur einen abgeschwächten Effekt auf das Belohnungssystem im Gehirn haben.^{1, 5, 6}

Ob sich die beschriebenen Effekte auf das Appetit- und Belohnungssystem langfristig auf das **Körpergewicht** und somit die Entstehung von **Übergewicht** auswirken, muss noch abschliessend geklärt werden. Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) und prospektiven Kohortenstudien deuten darauf hin, dass Süssstoffe vermutlich einen neutralen Effekt, sprich weder Zu- noch Abnahme, auf die langfristige Regulierung des Körpergewichts haben.^{1, 6-8} Allerdings gilt es zu beachten, dass der Effekt der einzelnen Süssstoffe individuell untersucht werden sollte: Die Einnahme von Aspartam, Steviolglycosiden (Rebaudiosid A), Saccharin oder Sucralose über zwölf Wochen zeigte beispielsweise für Saccharin eine leichte Erhöhung des Körpergewichts, Sucralose reduzierte das Körpergewicht minim, und Rebaudiosid A / Aspartam hatte keinen Effekt. Die tägliche Einnahme von Saccharin führte zu einem grösseren Hungergefühl im Vergleich zu den anderen Gruppen.⁹

Neben dem Gewicht ist ein zentraler Aspekt der mögliche Effekt von Süssstoffen auf die **Glukosehomöostase**, sprich den Blutzucker- und Insulinspiegel, die Glukosetoleranz und die Insulinsensitivität, sowie das Risiko für die Entstehung von **Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM)**. Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Tierstudien geht ganz klar ein negativer Effekt verschiedenster Süssstoffe auf die Glukosehomöostase hervor.⁶ Auch Observationsstudien beim Menschen deuten darauf hin, dass das Risiko für eine Diabetesentwicklung erhöht sein könnte.¹⁰ Noch

werden die Auswirkungen auf den Menschen kontrovers diskutiert. Systematische Reviews und Metaanalysen basierend auf RCTs oder prospektiven Kohortenstudien erbrachten keinen endgültigen Nachweis, dass künstliche Süsstoffe das Risiko für die Entwicklung eines T2DM erhöhen^{6, 11, 12} – es muss aber festgehalten werden, dass diese Aussage auch nie widerlegt werden konnte.¹³ Diskrepanzen werden vor allem aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit der einzelnen Süsstoffe vermutet und aufgrund der Art und Weise, wie die Süsstoffe eingenommen wurden, alleine oder in Kombination mit Kohlenhydraten. Humanstudien zeigen, dass die verschiedensten Süsstoffe isoliert eingenommen keinen Effekt auf den Blutzucker- und den Insulinspiegel haben.^{2, 3, 6} In der Realität relevant ist aber vor allem die Frage, inwiefern Süsstoffe den Zuckerstoffwechsel beeinflussen, wenn sie in Kombination mit Kohlenhydraten eingenommen werden. Für Sucralose wurde beispielsweise gezeigt, dass der Blutzucker- und der Insulinspiegel ansteigen und die Insulinsensitivität abnimmt, wenn es zusammen mit Glukose oder Maltodextrin eingenommen wird.^{14, 15} Die Gründe dafür können im Moment nur aus dem Tiermodell abgeleitet werden: Dort wurde gezeigt, dass Süsstoffe die Glukosetransporter im Darm hochregulieren und somit die Aufnahme von Glukose im Darm erhöhen können.^{15, 16} Ob dies auch beim Menschen so ist, muss weiter untersucht werden, auch, ob neben Sucralose noch andere Süsstoffe einen solchen Effekt zeigen.

Insbesondere das **Darmmikrobiom** könnte eine zentrale Rolle bei den physiologischen Effekten von Süsstoffen spielen. Veränderungen in Vielfalt, Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms können zu einer Dysbiosis führen und die Gesundheit negativ beeinflussen, Übergewicht und Diabetes begünstigen. Erste Erkenntnisse aus Tierstudien lassen darauf deuten, dass Süsstoffe negative Veränderungen des Darmmikrobioms hervorrufen.¹ Die Datenlage die Menschen betreffend ist derzeit noch unzureichend erforscht, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien über einen längeren Zeitraum gibt es kaum. Saccharin, das über sieben Tage verabreicht wurde, hatte einen negativen Effekt auf den Blutzuckerspiegel und führte zu negativen Veränderungen der Darmflora.¹⁷ Allerdings konnten diese Daten in einer kürzlich publizierten, besser designten Studien nicht bestätigt werden: Die Einnahme der maximal täglich erlaubten Menge von Saccharin über zwei Wochen führte zu keiner Veränderung des Darmmikrobioms, auch gab es keinen Effekt auf die Glukosetoleranz.¹² Neben Saccharin gibt es auch Untersuchungen zu Sucralose: Die tägliche Einnahme (75% des ADI-Wertes) über sieben Tage hatte keinen Effekt auf die glykämische Kontrolle sowie die Insulinsensitivität und führte zu keiner Veränderung des Darmmikrobioms.¹⁸ In einigen Querschnittstudien werden Veränderungen in der Zusammensetzung und der Vielfalt des Darmmikrobioms beschrieben. Ob diese Unterschiede allerdings tatsächlich auf die Süsstoffe zurückzuführen sind und nicht durch unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmenden verursacht werden, muss noch abschliessend geklärt werden.¹

Epidemiologische Studien zeigen, dass die regelmässige Einnahme von Süssgetränken mit künstlichen Süsstoffen das Risiko für **kardiovaskuläre Erkrankungen** erhöhen könnte und mit dem vermehrten Auftreten von Schlaganfällen assoziiert werden kann.^{19, 20} In einer kürzlich publizierten Kohortenstudie war das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei Konsumenten von künstlich gesüssten Getränken im Vergleich zu Nichtkonsumenten erhöht.²¹

Die Frage, ob der Konsum von künstlichen Süsstoffen mit einem erhöhten **Krebsrisiko** verbunden ist oder nicht, wird derzeit sowohl untersucht als auch kontrovers diskutiert. Einzelne Studien deuten an, dass das Risiko für die Entstehung von einem Hepatokarzinom²², Schilddrüsen-²³ oder Bauspeicheldrüsenkrebs²⁴ durch den regelmässigen Konsum von Süsstoffen erhöht werden könnte. Eine kürzlich publizierte Kohortenstudie kommt zum Schluss, dass die Einnahme von Süssgetränken mit künstlichen Süsstoffen das Risiko, an Krebs zu erkranken, nicht erhöht.²⁵ Um eine abschliessende, fundierte Antwort geben zu können, braucht es aber zwingend weitere Studienergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Datenlage äusserst kontrovers ist, was u.a. daran liegt, dass zu selten berücksichtigt worden ist, dass die einzelnen Süsstoffe unterschiedlich verstoffwechselt werden und somit individuelle physiologische Auswirkungen haben. Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien am Menschen, welche die Auswirkungen von jedem einzelnen Süsstoff über einen längeren Zeitraum untersuchen, werden dringend benötigt. Bis die Ergebnisse solcher Studien vorliegen, sollte ein chronischer Konsum von Süsstoffen in grösseren Mengen zumindest kritisch betrachtet werden. Getränke mit künstlichen Süsstoffen sollten nicht als Ersatz für zuckerhaltige Getränke empfohlen werden, und Wasser sollte weiterhin die Hauptquelle der Flüssigkeitsaufnahme sein.

Zuckeraustauschstoffe

Beispiele für Zuckeraustauschstoffe sind u.a. Sorbitol, Mannitol, Maltitol, Isomalt, Xylitol oder Erythritol. Chemisch betrachtet handelt es sich bei diesen Stoffen um Zuckeralkohole, sogenannte Polyole. Für diese Stoffe wurden keine numerischen ADI-Werte abgeleitet, da keine gesundheitlichen Bedenken gegen ihre Verwendung vorliegen.

Xylitol und Erythritol sind natürlich vorkommende Substanzen, die aus Harthölzern und Pflanzenresten extrahiert bzw. über Fermentation aus Glukose hergestellt werden können. Bekannt geworden sind sie vor allem durch ihre positive Wirkung auf die Mundflora und Zahngesundheit (Reduktion der Plaque-bildenden Bakterien bzw. der kariogenen Streptococcus-mutans-Population, Anregung des Speichelflusses, Säureregulation, vermehrte

Schmelzmineralisierung, verbesserte Knochenmineralisierung), was bereits seit den 1970ern in Finnland untersucht wird.²⁶

Zuckeralkohole werden mit eher positiven metabolen Effekten in Zusammenhang gebracht. Xylitol und Erythritol stimulieren beim Menschen die Freisetzung von **Sättigungshormonen** trotz der geringen Kalorienzahl – ein Effekt, der das Paradigma infrage stellt, dass für eine Stimulation des Sättigungssystems Kalorien vorhanden sein müssen.^{2, 27} Bei Einnahme von Xylitol steigen der **Blutzucker- und der Insulinspiegel** nur gering an, während Erythritol keinen Effekt auf den Blutzuckerspiegel aufweist.²⁷ Die beiden Polyole haben keinen Effekt auf die **Blutfette**.^{28, 29} Diese zwei Zuckerersatzstoffe verfügen also über eine günstige Kombination von Eigenschaften: praktisch keinen Effekt auf das Glukose-/Insulinsystem, keine Kalorien und dennoch eine sättigende Wirkung. Im Tiermodell erweisen sich diese beiden Süssungsmittel ebenfalls als günstig: So wird bei diabetischen Ratten durch die regelmässige Einnahme die Glukosetoleranz verbessert, u.a. durch gesteigerte Aufnahme der Glukose ins Muskelgewebe und Hemmung der α -Glukosidase im Dünndarm mit verminderter Glukoseabsorption.^{30–33} Im Mausmodell konnte bei Einnahme von Xylitol eine Abnahme des viszeralen Fettes beobachtet werden.³⁴ Ob diese Effekte auf den Menschen übertragbar sind, ist noch nicht untersucht. Hingegen zeigt sich in einem Pilotversuch, dass die regelmässige Einnahme von Erythritol die **Gefässelastizität** bei Diabetikern verbessert,³⁵ was sich möglicherweise durch den antioxidativen Effekt erklärt.³⁶ Einige Tierstudien zeigen zudem positive Effekte von Xylitol auf den **Knochenstoffwechsel** (Verminderung von Osteoporose)³⁷ und das Kollagen in der Haut.^{38, 39} Die **gastrointestinale Toleranz** von Erythritol ist im Vergleich zu Xylitol besser, da der osmotische Effekt auf den Dickdarm durch die Resorption im Dünndarm wegfällt. Werden grössere Mengen in kurzer Zeit konsumiert, können beide Substanzen zu Blähungen und Diarrhö führen. Allerdings gibt es Studien, die zeigen, dass sich der Darm nach einer gewissen Zeit adaptiert und die Toleranz für Zuckeralkohole steigt. In den Turku-Studien wurden am Ende Dosen bis 200 g pro Tag vertragen.⁴⁰ Über ihren Effekt auf das **Darmmikrobiom** ist noch relativ wenig bekannt.⁴¹ Erste *In-vitro*-Studien zeigen, dass Erythritol und Xylitol die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren (vor allem Buttersäure) erhöhen, was darauf hindeutet, dass sie einen positiven Einfluss auf das menschliche Darmmikrobiom haben könnten.^{42–45} Es ist bekannt, dass kurzkettige Fettsäuren, allen voran Buttersäure, positive Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und die Blutfette haben können.⁴⁶ Weitere, insbesondere *In-vivo*-Studien am Menschen sind notwendig, um die Auswirkungen eines regelmässigen Verzehr von Xylitol und Erythritol auf das Darmmikrobiom zu untersuchen.

Referenzen

1. Hunter SR, Reister EJ, Cheon E, Mattes RD. Low Calorie Sweeteners Differ in Their Physiological Effects in Humans. *Nutrients* 2019; **11**(11).
2. Steinert RE, Frey F, Topfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *The British journal of nutrition* 2011; **105**(9): 1320–8.
3. Ma J, Bellon M, Wishart JM, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2009; **296**(4): G735–9.
4. Meyer-Gerspach AC, Biesiekierski JR, Delooste E, et al. Effects of caloric and noncaloric sweeteners on antroduodenal motility, gastrointestinal hormone secretion and appetite-related sensations in healthy subjects. *The American journal of clinical nutrition* 2018; **107**(5): 707–16.
5. van Opstal AM, Kaal I, van den Berg-Huysmans AA, et al. Dietary sugars and non-caloric sweeteners elicit different homeostatic and hedonic responses in the brain. *Nutrition* 2019; **60**: 80–6.
6. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr* 2020; **7**: 598340.
7. Rogers PJ, Appleton KM. The effects of low-calorie sweeteners on energy intake and body weight: a systematic review and meta-analyses of sustained intervention studies. *Int J Obes (Lond)* 2021; **45**(3): 464–78.
8. Lee HY, Jack M, Poon T, et al. Effects of Unsweetened Preloads and Preloads Sweetened with Caloric or Low-/No-Calorie Sweeteners on Subsequent Energy Intakes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Human Intervention Studies. *Adv Nutr* 2021.
9. Higgins KA, Mattes RD. A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *The American journal of clinical nutrition* 2019; **109**(5): 1288–301.
10. Huang M, Quddus A, Stinson L, et al. Artificially sweetened beverages, sugar-sweetened beverages, plain water, and incident diabetes mellitus in postmenopausal women: the prospective Women's Health Initiative observational study. *The American journal of clinical nutrition* 2017; **106**(2): 614–22.
11. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Non-nutritive Sweeteners and Glycaemic Control. *Curr Atheroscler Rep* 2019; **21**(12): 49.
12. Serrano J, Smith KR, Crouch AL, et al. High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome* 2021; **9**(1): 11.
13. Daher MI, Matta JM, Abdel Nour AM. Non-nutritive sweeteners and type 2 diabetes: Should we ring the bell? *Diabetes Res Clin Pract* 2019; **155**: 107786.
14. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes care* 2013; **36**(9): 2530–5.
15. Dalenberg JR, Patel BP, Denis R, et al. Short-Term Consumption of Sucralose with, but Not without, Carbohydrate Impairs Neural and Metabolic Sensitivity to Sugar in Humans. *Cell Metab* 2020; **31**(3): 493–502 e7.
16. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; **104**(38): 15075–80.
17. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014; **514**(7521): 181–6.

18. Thomson P, Santibanez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *The British journal of nutrition* 2019; **122**(8): 856–62.
19. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia: A Prospective Cohort Study. *Stroke* 2017; **48**(5): 1139–46.
20. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2016; **70**(10): 791–805.
21. Chazelas E, Debras C, Srouf B, et al. Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Sante Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76**(18): 2175–7.
22. Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *Eur J Nutr* 2016; **55**(1): 7–20.
23. Singh N, Singh Lubana S, Arora S, Sachmechi I. A Study of Artificial Sweeteners and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Med Res* 2020; **12**(8): 492–8.
24. Llahá F, Gil-Lespinaud M, Unal P, de Villasanté I, Castaneda J, Zamora-Ros R. Consumption of Sweet Beverages and Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 2021; **13**(2).
25. Chazelas E, Srouf B, Desmetz E, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Sante prospective cohort. *Bmj* 2019; **366**: l2408.
26. Makinen KK. Sugar alcohol sweeteners as alternatives to sugar with special consideration of xylitol. *Med Princ Pract* 2011; **20**(4): 303–20.
27. Wolnerhanssen BK, Cajacob L, Keller N, et al. Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; **310**(11): E1053–61.
28. Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Verbeure W, et al. Effect of the Natural Sweetener Xylitol on Gut Hormone Secretion and Gastric Emptying in Humans: A Pilot Dose-Ranging Study. *Nutrients* 2021; **13**(1).
29. Wolnerhanssen BK, Drewe J, Verbeure W, et al. Gastric emptying of solutions containing the natural sweetener erythritol and effects on gut hormone secretion in humans: A pilot dose-ranging study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021.
30. Chukwuma CI, Islam MS. Effects of xylitol on carbohydrate digesting enzymes activity, intestinal glucose absorption and muscle glucose uptake: a multi-mode study. *Food Funct* 2015; **6**(3): 955–62.
31. Chukwuma CI, Mopuri R, Nagiah S, Chaturgoon AA, Islam MS. Erythritol reduces small intestinal glucose absorption, increases muscle glucose uptake, improves glucose metabolic enzymes activities and increases expression of Glut-4 and IRS-1 in type 2 diabetic rats. *Eur J Nutr* 2018; **57**(7): 2431–44.
32. Islam MS, Indrajit M. Effects of xylitol on blood glucose, glucose tolerance, serum insulin and lipid profile in a type 2 diabetes model of rats. *Ann Nutr Metab* 2012; **61**(1): 57–64.
33. Chukwuma CI, Ibrahim MA, Islam MS. Maltitol inhibits small intestinal glucose absorption and increases insulin mediated muscle glucose uptake ex vivo but not in normal and type 2 diabetic rats. *Int J Food Sci Nutr* 2017; **68**(1): 73–81.
34. Amo K, Arai H, Uebanso T et al. Effects of xylitol on metabolic parameters and visceral fat accumulation. *J Clin Biochem Nutr* 2011; **49**(1): 1–7.
35. Flint N, Hamburg NM, Holbrook M, et al. Effects of erythritol on endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Acta Diabetol* 2014; **51**(3): 513–6.
36. den Hartog GJ, Boots AW, Adam-Perrot A et al. Erythritol is a sweet antioxidant. *Nutrition* 2010; **26**(4): 449–58.
37. Mattila PT, Knuutila ML, Svanberg MJ. Dietary xylitol supplementation prevents osteoporotic changes in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism: clinical and experimental* 1998; **47**(5): 578–83.

38. Knuutila ML, Kuoksa TH, Svanberg MJ, Mattila PT, Karjalainen KM, Kolehmainen E. Effects of dietary xylitol on collagen content and glycosylation in healthy and diabetic rats. *Life Sci* 2000; **67**(3): 283–90.
39. Mattila PT, Pelkonen P, Knuutila ML. Effects of a long-term dietary xylitol supplementation on collagen content and fluorescence of the skin in aged rats. *Gerontology* 2005; **51**(3): 166–9.
40. Makinen KK, Ylikahri R, Makinen PL, Soderling E, Hamalainen M. Turku sugar studies XXIII. Comparison of metabolic tolerance in human volunteers to high oral doses of xylitol and sucrose after long-term regular consumption of xylitol. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1982; **22**: 29–49.
41. Plaza-Diaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients* 2020; **12**(4).
42. Mahalak KK, Firrman J, Tomasula PM, et al. Impact of Steviol Glycosides and Erythritol on the Human and Cebus apella Gut Microbiome. *J Agric Food Chem* 2020; **68**(46): 13093–101.
43. Salminen S, Salminen E, Koivistoinen P, Bridges J, Marks V. Gut microflora interactions with xylitol in the mouse, rat and man. *Food Chem Toxicol* 1985; **23**(11): 985–90.
44. Sato T, Kusuhara S, Yokoi W, Ito M, Miyazaki K. Prebiotic potential of L-sorbose and xylitol in promoting the growth and metabolic activity of specific butyrate-producing bacteria in human fecal culture. *FEMS Microbiol Ecol* 2017; **93**(1).
45. Makelainen HS, Makivuokko HA, Salminen SJ, Rautonen NE, Ouwehand AC. The effects of polydextrose and xylitol on microbial community and activity in a 4-stage colon simulator. *J Food Sci* 2007; **72**(5): M153-9.
46. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013; **54**(9): 2325–40.